

Stan przedcukrzycowy — to bardzo ważny i ciągle nierozwiązany problem!

Prediabetes — it is a very important and still not solved the problem!

STRESZCZENIE

Stan przedcukrzycowy to stan pośredni — hiperglikemii z parametrami glikemii powyżej normy, ale poniżej progu cukrzycy. Stan ten jest stanem charakteryzującym się nieprawidłową homeostazą glukozy w obecności nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG), upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) lub obu tych stanów. Kryteria diagnostyczne stanu przedcukrzycowego nie są jednak jednolicie definiowane przez międzynarodowe towarzystwa naukowe. Wyniki badań wskazują na związek nie tylko między stanem przedcukrzycowym a rozwojem cukrzycy, ale także między rozwojem powikłań cukrzycy, w tym mikro- i makroangiopatii. Zwiększone ryzyko choroby sercowo-naczyniowej w stanie przedcukrzycowym związane jest z opornością na działanie insuliny, hiperglikemią, dyslipidemią, nadciśnieniem, stresem oksydacyjnym. W leczeniu podstawą jest zmiana stylu życia. Często jednak konieczna jest także farmakoterapia. Wyniki licznych badań wykazały skuteczność zmiany stylu życia w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy u 40–70% dorosłych pacjentów ze stanem przedcukrzycowym. U osób z tym stanem należy — zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego — kontrolować okresowo parametry, takie jak glukoza we krwi kapilarnej, hemoglobina glikowana (HbA_{1c}) czy poziom C-peptydu.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 4, 143–148

Słowa kluczowe: nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG), nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT), stan przedcukrzycowy, cukrzyca, zmiana stylu życia

ABSTRACT

Prediabetes is a condition intermediate hyperglycemia with the parameters of glucose above normal but below the threshold of diabetes. This condition is a condition characterized by abnormal glucose homeostasis in the presence of impaired fasting plasma glucose, impaired glucose tolerance, or both. However, the diagnostic criteria for prediabetes are not uniformly defined in various international scientific societies. The

**Ewa Otto-Buczkowska,
Artur Chwalba**

Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej
Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą
w Gliwicach

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Ewa Otto-Buczkowska
Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej Fundacji
Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą
ul. Jasnogórska 16/21, 44–100 Gliwice
e-mail: em.buczkowski@pro.onet.pl

test results indicate that the compounds do not only between pre-diabetes and diabetes development but also the development of diabetic complications, including micro- and macroangiopathy. The increased risk of cardiovascular disease in pre-diabetes is associated with resistance to insulin, hyperglycemia, dyslipidemia, hypertension, oxidative stress. The treatment is based on a lifestyle change. Often, however, it is necessary to pharmacotherapy. Several studies have demonstrated the efficacy of lifestyle changes to prevent the development of diabetes in 40–70% of adult patients with pre-diabetes. In people with prediabetes should be in accordance with the recommendations of the PTB, periodically monitor parameters such as capillary blood glucose; glycated hemoglobin (HbA_{1c}); C-peptide level.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 4, 143–148

Key words: impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT), prediabetes, diabetes, lifestyle intervention

WSTĘP

Stan przedcukrzycowy (*prediabetes*) to stan, który sygnalizuje wysokie ryzyko rozwoju cukrzycy i jej powikłań, głównie schorzeń układu sercowo-naczyniowego [1, 2]. Przyjmuje się, że w krajach rozwiniętych u ponad jednej trzeciej dorosłych mieszkańców można rozpoznać stan przedcukrzycowy [3–5]. Ostatnio opublikowane doniesienia wskazują, że odsetek osób z *prediabetes* w Anglii wzrósł z 11% w roku 2003 do 35,3% w roku 2011, przy czym u osób z nadwagą odsetek ten wzrósł do 50,6% [6]. Wczesne wykrycie stanu przedcukrzycowego zwiększa szanse profilaktyki. Konieczne jest ustalenie, jakie wartości glikemii przekraczają już granice normy, ale znajdują się jeszcze poniżej progu ustalonego dla rozpoznania cukrzycy [7].

DIAGNOSTYKA STANU PRZEDCUKRZYCOWEGO

Kryteria diagnozowania stanu przedcukrzycowego ciągle jeszcze nie zostały ostatecznie sprecyzowane. Wskazują na to najnowsze publikacje poświęcone temu tematowi. Nie ustalono także jeszcze jednoznacznie, czy decydującym kryterium powinien być poziom glukozy na czczo, czy mierzony po dwóch godzinach od wykonania doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*), czy też obie te wartości łącznie. Czy kryteria diagno-

styczne stanu przedcukrzycowego powinny uwzględniać również poziom hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} [8, 9]?

Ostatnio ukazała się publikacja, zwracająca uwagę na przydatność oznaczania poziomu HbA_{1c} dla kontrolowania rozwoju stanu przedcukrzycowego u młodocianych pacjentów zagrożonych rozwojem cukrzycy typu 2 [10]. Konieczne wydaje się dążenie do ustalenia jednolitych, obowiązujących powszechnie kryteriów diagnostyki stanu przedcukrzycowego [11]. Na brak jednoznacznych decyzji wskazują między innymi opublikowane ostatnio badania [12–14]. W dużym stopniu opóźnienia w rozpoznawaniu stanu przedcukrzycowego są skutkiem niedostatecznego zaangażowania w wykrywanie tego stanu przez lekarzy pierwszego kontaktu, a także wynikają z różnych niekorzystnych czynników ze strony samych pacjentów [15, 16].

Opóźnienie rozpoznania stanu przedcukrzycowego skutkuje rozwojem nie tylko cukrzycy, ale również powikłań we wczesnym okresie przede wszystkim schorzeń sercowo-naczyniowych [17, 18]. U tych pacjentów wiele uwagi poświęcić należy innym, towarzyszącym czynnikiem ryzyka, takim jak nadciśnienie czy dyslipidemia.

Poniżej przedstawiono obecnie obowiązujące zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabe-

tologicznego upoważniające do rozpoznania stanu przedcukrzycowego [19].

Stan przedcukrzycowy charakteryzuje się występowaniem nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), to jest na poziomie 100–125 mg/dl, co odpowiada 5,6–6,9 mmol/l i/lub nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*), to jest glikemia w zakresie 140–199 mg/dl, czyli 7,8–11 mmol/l w 120. minucie 75 g OGTT.

Na marginesie tych zaleceń wspomnieć należy o coraz częściej wysuwanych propozycjach wprowadzenia, jako rutynowego, oznaczania glikemii po 60. minucie po obciążeniu w teście OGTT [20, 21]. Jako wartość graniczną dla rozpoznania stanu przedcukrzycowego proponuje się poziom glukozy godzinę po obciążeniu 155 mg/dl (8,6 mmol/l). Zdaniem wielu autorów, w wielu przypadkach pozwalają one na wczesne wykrycie zaburzeń homeostazy glukozy.

Stan przedcukrzycowy poprzedzający ujawnienie się „klasycznej” cukrzycy typu 1, występującej u dzieci i młodzieży, trwa zwykle stosunkowo krótko. Proces autodestrukcji komórek β w tych grupach wiekowych jest zwykle szybki i wcześniej dochodzi do wystąpienia klinicznych objawów cukrzycy. Nieco inny przebieg ma rozwój cukrzycy typu LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*), która ma również podłoże autoimmunologiczne, ale rozwija się u młodych osób dorosłych i przebieg procesu autodestrukcji komórek β jest zwykle wolniejszy.

Stan przedcukrzycowy zwykle inaczej rozwija się w pozostałych typach cukrzycy. Przebieg jest zwykle bardziej złożony i trwa znacznie dłużej.

Jednym z poważnych elementów ryzyka rozwoju stanu przedcukrzycowego jest otyłość. Metaboliczną manifestacją otyłości, obok zaburzeń metabolizmu węglowodanów, są zaburzenia metabolizmu lipidów manifestujące się dyslipidemią. Prowadzi to do insulinooporności i zaburzeń sekrecji insuliny [22].

POWIKŁANIA STANU PRZEDCUKRZYCOWEGO

Stan przedcukrzycowy stanowi bardzo poważny problem, bardzo często pozostaje bowiem nierozpoznany przez wiele lat. Jest to bardzo groźne, ponieważ nawet niezbyt wysoka hiperglikemia (powyżej 160 mg/dl, tzn. 8,9 mmol/l), ale utrzymująca się przez dłuższy okres powoduje uruchomienie procesów chorobowych, które prowadzą do tak zwanej glukotoksyczności [23]. Toksyczne działanie hiperglikemii na tkanki jest zjawiskiem znanym od dawna. Zarówno badania eksperymentalne, jak i obserwacje kliniczne potwierdzają rolę hiperglikemii w etiopatogenezie przewlekłych powikłań cukrzycy. Wiedza o zjawisku pamięci metabolicznej (*metabolic memory*) wskazuje na konieczność wczesnego intensywnego leczenia zaburzeń metabolizmu glukozy tak, aby nie dopuścić do przewlekłej hiperglikemii, a tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia przewlekłych powikłań [24–26]. W warunkach przewlekłej hiperglikemii dochodzi do aktywacji procesu nieenzymatycznej glikacji białek. Zwiększone stężenie glukozy prowadzi także do modyfikacji cząsteczek LDL (*low density lipoprotein*) cholesterolu, które stają się toksyczne dla śródbłónka. Już w okresie *prediabetes* rozpoczyna się rozwój procesów patogennych związanych z hiperglikemią będącą wynikiem deficytu insuliny i/lub insulinooporności. Pamiętać należy, że każda przewlekła hiperglikemia, niezależnie od jej przyczyny i nasilenia, prowadzi do uszkodzenia śródbłónka naczyń. Należy dążyć do maksymalnej normalizacji wszystkich wartości docelowych dotyczących gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego krwi już w okresie *prediabetes*.

Niezbyt wysoka hiperglikemia występująca w okresie przedcukrzycowym zwykle uchodzi uwadze, ponieważ nie daje wyraźnych klinicznych objawów chorobowych. Bardzo ważne jest więc przeprowadzanie badań profilaktycznych mających na celu wczesne wykrycie zaburzeń metabolizmu glukozy.

Badania takie winny być wykonywane w grupach ryzyka. Do takich zalicza się osoby, u których występuje nadwaga lub otyłość, niska aktywność fizyczna, choroby układu krążenia, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, zespół policystycznych jajników. Do grupy wysokiego ryzyka należą także kobiety, które urodziły dziecko o masie powyżej czterech kilogramów oraz osoby z dużym obciążeniem występowaniem cukrzycy w rodzinie [19].

W wymienionych wcześniej grupach zwiększonego ryzyka kontrolę poziomu cukru we krwi wykonywać należy, niezależnie od wieku, raz w roku. U osób po 45. roku życia, u których nie występują dodatkowe czynniki ryzyka kontrola stężenia glukozy powinna być wykonywana raz na trzy lata.

LECZENIE STANU PRZEDCUKRZYCOWEGO

Bardzo ważne jest, aby do rozpoznania stanu przedcukrzycowego doszło jak najwcześniej, nim dojdzie do rozwoju powikłań. Następnym krokiem rozpoznania powinno być włączenie intensywnego leczenia. W pierwszej kolejności oczywiście powinna to być zmiana stylu życia, to jest stosowna dieta i zwiększenie aktywności fizycznej [27–33].

Ostatnio ukazało się doniesienie autorów amerykańskich na temat wyników badań, w których porównywano efekty dietetycznego leczenia stanu przedcukrzycowego. Badanie przeprowadzono w grupie 24 otyłych pacjentów w wieku 20–50 lat ze wskaźnikiem indeksu masy ciała (BMI, *body mass index*) na poziomie ≥ 30 do ≤ 55 kg/m², ze stwierdzonym stanem przedcukrzycowym. Poziom glukozy w doustnym teście tolerancji glukozy (OGTT) na czczo < 126 mg/dl (7,0 mmol/l), po dwóch godzinach po obciążeniu 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l). Badanie prowadzono przez sześć miesięcy. U 12 osób badanych zastosowano dietę wysokobiałkową (HP, *high protein*), zawierającą 30% białka, 30% tłuszczu, 40% węglowodanów. U pozostałych 12 pacjentów zastosowano dietę wysokowęglowodanową (HC, *high*

carbohydrate) zawierającą 15% białka, 30% tłuszczu, 55% węglowodanów. Liczbę kalorii do spożycia ustalano indywidualnie, zależnie od dynamiki obniżania masy ciała, średnio 1800 kcal/dzień.

Po zakończeniu badania ustąpienie stanu przedcukrzycowego stwierdzono u 100% pacjentów pozostających na diecie HP, a ustąpienie tego stanu stwierdzono tylko u 33,3% pacjentów pozostających na diecie HC.

Ponadto u pacjentów pozostających na diecie HP stwierdzono istotną poprawę, w porównaniu z pacjentami na diecie HC, w zakresie:

- wrażliwości na działanie insuliny (*insulin sensitivity*; $p = 0,001$);
- zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego (*cardiovascular risk factors*; $p = 0,04$);
- zwiększenia beztłuszczowej masy ciała ($p = 0,001$).

U pacjentów na diecie HP uzyskano znaczącą poprawę parametrów metabolicznych.

Wskaźnik BMI kg/m² u pacjentów na diecie HP z $40,5 \pm 1,8$ obniżył się do $37,3 \pm 1,9$ $p < 0,001$. U pacjentów na diecie HC z $37,4 \pm 1,7$ obniżył się do $33,8 \pm 1,6$ $p = 0,002$.

Oczywiście obserwacje te wymagają przeprowadzenia badań wieloośrodkowych na większych grupach pacjentów [34]. Następnym po wieloośrodkowych badaniach krokiem jest wdrożenie farmakoterapii [35, 36].

PODSUMOWANIE

Na zakończenie jeszcze raz należy przypomnieć, że u osób z obecnością czynników ryzyka rozwoju cukrzycy, kontrolę poziomu cukru we krwi należy rozpocząć już w okresie młodzieńczym i wykonywać badanie co roku. U osób bez wymienionych wcześniej czynników ryzyka, kontrolę poziomu cukru we krwi należy rozpocząć po 45. roku życia i przeprowadzać w odstępach 3-letnich.

Warto, aby w każdym domu znalazły się trzy proste urządzenia, które pomagają kontrolować stan zdrowia. Są to:

- waga łazienkowa do kontroli masy ciała,

- centymetr krawiecki do pomiaru obwodu talii,
- aparat do mierzenia ciśnienia tętniczego krwi.

Jeśli stan przedcukrzycowy jest rozpoznany dostatecznie wcześnie i jeśli zastosuje się prawidłowe leczenie, to możliwe jest zapobiegnięcie rozwojowi cukrzycy oraz jej powikłaniom.

PIŚMIENNICTWO

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2016; 39(Suppl 1): S13–22.
2. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012; 379(9833): 2279–2290, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60283-9](#), indexed in Pubmed: [22683128](#).
3. Bullard KM, Saydah SH, Imperatore G, et al. Secular changes in U.S. Prediabetes prevalence defined by hemoglobin A1c and fasting plasma glucose: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999–2010. *Diabetes Care*. 2013; 36(8): 2286–2293, doi: [10.2337/dc12-2563](#), indexed in Pubmed: [23603918](#).
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Awareness of prediabetes—United States, 2005–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62: 209.
5. Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988–2012. *JAMA*. 2015; 314(10): 1021–1029, doi: [10.1001/jama.2015.10029](#), indexed in Pubmed: [26348752](#).
6. Mainous AG, Tanner RJ, Baker R, et al. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014; 4(6): e005002, doi: [10.1136/bmjopen-2014-005002](#), indexed in Pubmed: [24913327](#).
7. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015; 6(2): 296–303, doi: [10.4239/wjd.v6.i2.296](#), indexed in Pubmed: [25789110](#).
8. Cefalu WT. „Prediabetes”: Are There Problems With This Label? No, We Need Heightened Awareness of This Condition! *Diabetes Care*. 2016; 39(8): 1472–1477, doi: [10.2337/dc16-1143](#), indexed in Pubmed: [27457639](#).
9. Warren B, Pankow JS, Matsushita K, et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(1): 34–42, doi: [10.1016/S2213-8587\(16\)30321-7](#), indexed in Pubmed: [27863979](#).
10. Vijayakumar P, Nelson RG, Hanson RL, et al. HbA1c and the Prediction of Type 2 Diabetes in Children and Adults. *Diabetes Care*. 2017; 40(1): 16–21, doi: [10.2337/dc16-1358](#), indexed in Pubmed: [27810987](#).
11. Selph S, Dana T, Blazina I, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015; 162(11): 765–776, doi: [10.7326/M14-2221](#), indexed in Pubmed: [25867111](#).
12. Dall TM, Narayan KM, Gillespie KB, et al. Detecting type 2 diabetes and prediabetes among asymptomatic adults in the United States: modeling American Diabetes Association versus US Preventive Services Task Force diabetes screening guidelines. *Popul Health Metr*. 2014; 12: 12, doi: [10.1186/1478-7954-12-12](#), indexed in Pubmed: [24904239](#).
13. Mainous AG, Tanner RJ, Baker R. Prediabetes Diagnosis and Treatment in Primary Care. *J Am Board Fam Med*. 2016; 29(2): 283–285, doi: [10.3122/jabfm.2016.02.150252](#), indexed in Pubmed: [26957387](#).
14. Mainous AG, Tanner RJ, Scuderi CB, et al. Prediabetes Screening and Treatment in Diabetes Prevention: The Impact of Physician Attitudes. *J Am Board Fam Med*. 2016; 29(6): 663–671, doi: [10.3122/jabfm.2016.06.160138](#), indexed in Pubmed: [28076248](#).
15. Treadwell J, McCartney M. Overdiagnosis and overtreatment: generalists — it's time for a grassroots revolution. *Br J Gen Pract*. 2016; 66(644): 116–117, doi: [10.3399/bjgp16X683881](#), indexed in Pubmed: [26917633](#).
16. Yudkin JS, Montori VM. The epidemic of pre-diabetes: the medicine and the politics. *BMJ*. 2014; 349: g4485, indexed in Pubmed: [25028385](#).
17. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(13): 1310–1317, doi: [10.1016/j.jacc.2009.10.060](#), indexed in Pubmed: [20338491](#).
18. Kumar R, Nandhini LP, Kamalanathan S, et al. Evidence for current diagnostic criteria of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2016; 7(17): 396–405, doi: [10.4239/wjd.v7.i17.396](#), indexed in Pubmed: [27660696](#).
19. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. *Diabetol Klin*. 2017; 3(supl A).
20. Otto-Buczowska E, Dryżałowski M. The utility of serum glucose measurement at 1 hour of the oral glucose tolerance test. *Clinical Diabetology*. 2016; 5(4): 127–130, doi: [10.5603/dk.2016.0022](#).
21. Buysschaert M, Bergman M, Yanogo D, et al. An elevated 1-h post-load glucose level during the oral glucose tolerance test detects prediabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2017; 11(2): 137–139, doi: [10.1016/j.dsx.2016.12.002](#), indexed in Pubmed: [27986405](#).
22. Otto-Buczowska E. Zespół metaboliczny — narastający problem. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014; 27(12B): 11–16.
23. Otto-Buczowska E, Machnica L. Metabolic memory — the implications for diabetic complications. *Endokrynol Pol*. 2010; 61(6): 700–703, indexed in Pubmed: [21104645](#).

24. Aschner PJ, Ruiz AJ. Metabolic memory for vascular disease in diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2012; 14 Suppl 1: S68–S74, doi: [10.1089/dia.2012.0012](https://doi.org/10.1089/dia.2012.0012), indexed in Pubmed: [22650227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22650227/).
25. Intine RV, Sarrajs MP. Metabolic memory and chronic diabetes complications: potential role for epigenetic mechanisms. *Curr Diab Rep.* 2012; 12(5): 551–559, doi: [10.1007/s11892-012-0302-7](https://doi.org/10.1007/s11892-012-0302-7), indexed in Pubmed: [22760445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22760445/).
26. Otto-Buczkowska E. „Pamięć metaboliczna” — znaczenie w cukrzycy. *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2014; 8(2): 51–55.
27. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 27(Supplement 1): S47–S47, doi: [10.2337/diacare.27.2007.s47](https://doi.org/10.2337/diacare.27.2007.s47).
28. Fedewa MV, Gist NH, Evans EM, et al. Exercise and insulin resistance in youth: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014; 133(1): e163–e174, doi: [10.1542/peds.2013-2718](https://doi.org/10.1542/peds.2013-2718), indexed in Pubmed: [24298011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24298011/).
29. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, et al. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet.* 2014; 383(9933): 1999–2007, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60613-9), indexed in Pubmed: [24910231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24910231/).
30. Parker AR, Byham-Gray L, Denmark R, et al. The effect of medical nutrition therapy by a registered dietitian nutritionist in patients with prediabetes participating in a randomized controlled clinical research trial. *J Acad Nutr Diet.* 2014; 114(11): 1739–1748, doi: [10.1016/j.jand.2014.07.020](https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.07.020), indexed in Pubmed: [25218597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25218597/).
31. Ratner RE, Sathasivam A. Treatment recommendations for prediabetes. *Med Clin North Am.* 2011; 95(2): 385–95, viii, doi: [10.1016/j.mcna.2010.11.007](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2010.11.007), indexed in Pubmed: [21281840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21281840/).
32. Russo LM, Nobles C, Ertel KA, et al. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015; 125(3): 576–582, doi: [10.1097/AOG.0000000000000691](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000691), indexed in Pubmed: [25730218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730218/).
33. Sigal RJ, Alberga AS, Goldfield GS, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the healthy eating aerobic and resistance training in youth randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014; 168(11): 1006–1014, doi: [10.1001/jamapediatrics.2014.1392](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1392), indexed in Pubmed: [25243536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25243536/).
34. Stentz FB, Brewer A, Wan J, et al. Remission of pre-diabetes to normal glucose tolerance in obese adults with high protein versus high carbohydrate diet: randomized control trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016; 4(1): e000258, doi: [10.1136/bmj-drc-2016-000258](https://doi.org/10.1136/bmj-drc-2016-000258), indexed in Pubmed: [27843552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27843552/).
35. Selph S, Dana T, Blazina I, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015; 162(11): 765–776, doi: [10.7326/M14-2221](https://doi.org/10.7326/M14-2221), indexed in Pubmed: [25867111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25867111/).
36. Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2014; 37(4): 922–933, doi: [10.2337/dc13-2195](https://doi.org/10.2337/dc13-2195), indexed in Pubmed: [24652723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24652723/).